

Kronik Yorgunluk Sendromu: Derleme

CHRONIC FATIGUE SYNDROME: A REVIEW

Nilüfer BOZDEMİR*, Seher SOFUOĞLU**

* Yrd.Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji AD,

** Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, KAYSERİ

Özet

Kronik yorgunluk sendromu (KYS), halsizlik, yorgunluk ile karakterize, farklı ve değişik şiddette klinik belirtilerle kendini ortaya koyan, yeti yitimine yol açan karmaşık bir hastalıktır. Hastalar 6 aydan uzun süren, yatak istirahati ile düzelmeyen, mental veya fiziksel egzersiz ile çok daha kötüleşen, genellikle iyilik ve alevlenme dönemleriyle seyreden halsizlikten muzdariptir. Bunun yanında baş ağrısı, tekrarlayan boğaz ağrısı, kas-eklem ağrıları gibi özgün olmayan pek çok konstitüsyonel şikayetle birlikte bazı kognitif bozukluklardan yakınırlar. Tanısı için halsizliğe sebep olabilecek diğer bir çok hastalığın ekarte edilmesi gerekir. Yıllarca sürebilen bu bozukluğun henüz sebebi ve özgül bir belirtisi tanımlanamamıştır. Ancak bu konuda yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik yorgunluk sendromu, Miyaljik ensefalomyelit, Kronik yorgunluk ve immun bozukluk sendromu, Klinik özellikleri, Tedavi

T Klin Psikiyatri 2001, 2:51-59

Summary

Chronic fatigue syndrome, or CFS, is a debilitating and complex disorder characterized by profound fatigue that is not improved by bed rest. Patients may become exhausted with only light physical or mental exertion. In addition to these key defining characteristics, patients report various nonspecific symptoms, including weakness, muscle pain, impaired memory and/or mental concentration, insomnia, and post-exertional fatigue lasting more than 24 hours. In some cases, CFS can persist for years. This incapacitating fatigue can be associated with a wide range of illnesses, other causes of fatigue must be ruled out before a diagnosis of CFS can be made. The cause of CFS has not been identified and no specific diagnostic tests are available yet, but the disease is the focus of intense research.

Key Words: Chronic fatigue syndrome (CFS), Myalgic encephalomyelitis (ME), Chronic fatigue and immun dysfunction syndrome (CFIDS), Fatigue, Clinical features, Treatment

T Klin J Psychiatry 2001, 2:51-59

Halsizlik polikliniklere başvuran erişkinlerin en sık yakınmalarından biri, %24'ünde ise asıl şikayettir. Tüm incelemelere karşın hastaların büyük çoğunluğunda bu şikayetlerini açıklayacak bir sebep bulunamaz (1). Kronik Yorgunluk Sendromu (KYS) ani ya da sinsi başlayan, genellikle dalgalanmalarla seyreden, uzun süren, ciddi aktivite ve fonksiyon kaybına sebep olan bir bozukluktur. Özgün olmayan bir çok konstitüsyonel ve kognitif bulgu ve belirti

Geliş Tarihi: 28.04.2000

Yazışma Adresi: Dr.Nilüfer BOZDEMİR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Bakterioloji AD, KAYSERİ

T Klin J Psychiatry 2001, 2

hastalığa eşlik eder. Psikiyatristler dahil klinisyenlerin bu bozukluğu tanımlamalarında zorluklar vardır. Klinisyenlerin 'psikiyatrik vaka' damgası vurdukları, psikiyatristlerin ise tam bir hastalık tanımına uyduramadıkları ve sonuçta kendi hallerine bırakılan bu hastaların bir 'organik hastalığa' sahip oldukları kabul edilmektedir. Sadece ülkemizde değil, yurt dışında da bir çok hekimin tanımadığı ya da sebebi ve özgün bir bulgusu olmayan bu hastalığı şüphe ile karşıladığı bilinmektedir. Ek olarak, hastalıkla ilgili yayınlardaki bulgu ve yorumların çeşitliliği, neyin gerçek neyin spekülasyon olduğunun ayırılmasını güçleştirmektedir.

Yurt dışında hastalığın adı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Türkçe'ye "yorgunluk" olarak çevirilen "fatigue" kelimesi, hastaların bildirdiği

şikayetin hem anlam hem de şiddetini tam olarak karşılamamaktadır. Bir hastanın -"keşke yorulacak kadar halim olsa" şeklindeki ifadesi şikayetin anlaşılmasına yardım edebilir. Ayrıca Türkçe "yorgunluk" kelimesi bir aktivasyonu takiben ortaya çıkan organik bazı değişiklikleri de tanımlar. Hastaların ifade ettiği ise, herhangi bir fizik değişiklik saptanamasa da var olan ve aktivasyona izin vermeyen subjektif bir durumdur. Bu nedenle yazımızda alışılan ifadeyi kullanmakla beraber "yorgunluk" yerine daha subjektif bir ifade olan "halsizlik" kelimesini öneriyoruz.

Yazımızda hastalıkla ilgili derlenen güncel bilgiler sunulmuştur.

Tarihçe

KYS yeni bir isim olmasına karşın yeni tarif edilmiş bir bozukluk değildir. Literatürde 1750 yılında febrikula veya 'little fever' adıyla bir vakanın bildirildiği görülür. Daha sonra 1869 yılında sinir zayıflığına bağlanan ve nevrasteni adı verilen bir grup hasta yayınlanmıştır. Takip eden yıllarda DaCosta, halsizlik, çarpıntı, uykusuzluk, solunum sıkıntısı gibi şikayetleri olan hastaları 'irritable heart' adıyla bildirmiştir. İngiltere'de yine benzer bir grup hastada nörolojik problemlerin ön planda olduğu görülmüş ve sendroma miyaljik ensefalomiyelit adı verilmiştir (1). Tablo 1'de sebebi belirlenememiş bazı halsizlik sendromları verilmiştir.

Seksenli yılların başlarında, Nevada'da Tahoe Gölü yakınında çıkan salgın, hastalığa ilgiyi arttırmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda, bu hastaların büyük bir kısmında Epstein-Barr virüs antikör titrelerinin yüksek olduğu saptanmış, bu nedenle hastalığa "Kronik Epstein-Barr Sendromu" denilmesi popüler olmuştur (2). Ancak kontrol

gruplarında EBV serolojisinin farklı olmadığı görüldükten sonra bu tanımlamadan vazgeçilmiştir (3).

Hastalığın Tanımlanması

Hastalık, bir çalışma grubu tarafından 1987 yılında "Kronik Yorgunluk Sendromu" olarak adlandırılmış ve hastalığın spesifik bir sebebi veya bulgusu saptanana kadar bu adın kullanılmasına karar verilmiştir. Araştırmacılar aynı tarihte hastalığın tanısı için kriterler belirlemiştir. Buna göre, hastada en az 6 aydır süren ciddi halsizliğin olması ve aşağıdaki belirti ve fizik bulgulardan en az sekizinin bulunması -halsizliğe sebep olabilecek diğer hastalıklardan uzaklaşıldıktan sonra- tanımlama için gereklidir (4):

- Belirtiler: Ateş, titreme, boğaz ağrısı, bü-yümüş lenf nodları, kas ağrısı ve güçsüzlüğü, egzersiz sonrası bitkinlik, baş ağrısı, eklem ağrıları, uyku bozuklukları, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklar;

- Fizik bulgular: Düşük ölçülü ateş, non-ekskudatif farenjit, boyun ve aksiller lenfadenopatiler.

Bu kriterlerin belirlenmesinde amaç, sebep/lerin, patoloji/lerin, tanı ve tedavi yöntemlerinin bulunması için yapılacak çalışmalarda mümkün olduğu kadar homojen bir grup oluşturmaktır. Ancak, bu kriterler hastalığın klinik olarak tanınması ve diğer hastalıklardan ayırdedilebilmesi için yeterli değildir. Bu nedenle 1994 yılında yeni bir konsensus çerçevesinde bugün kullanılan tanı kriterleri belirlenmiştir (5). Belirlenen bu yeni kriterler Tablo 2'de verilmiştir.

Epidemiyoloji

KYS ile ilgili dünyanın hemen her yerinden raporlar vardır. Özellikle ABD, Avustralya ve İngiltere'de çalışmaların yoğunlaştığı görülmektedir. Yapılan değerlendirmelerde hastalığın bulaşıcı olduğunu gösteren hiçbir bulgu yoktur. Bazı coğrafik alanlarda sebebi anlaşılamayan yorgunlukla karakterize olguların bildirilmesi 'salgın' şeklinde yorumlanmıştır. Fakat bu hastalar KYS vaka tanımına tam olarak uymamaktadırlar. Nadiren yakın teması olan insanların birlikte hastalandıkları görülmektedir.

Tablo 1. Bazı halsizlik sendromları

Febrikula	1750
Nevrasteni	1869
DaCosta sendromu	1871
Atipik poliomiyelit	1934
Akureyri hastalığı	1948
Poliomiyelit benzeri hastalık (Adelaide, Avustralya)	1949
Royal Free hastalığı	1955
Punta Gorda hastalığı, Florida	1956
Miyaljik ensefalomiyelit	1956
Tahoo gölü hastalığı, Nevada	1987

Tablo 2. 1994 yılında belirlenen KYS hasta tanımlama kriterleri (5)

1- Klinik olarak gözlenen, sebebi anlaşılamayan, sürekli veya alevlenmelerle ortaya çıkan ve en az 6 aydır olan halsizlik:
<ul style="list-style-type: none"> • Yeni ve belirlenebilen bir başlangıcı var • Sürekli yapılan egzersiz yok • Dinlenmekle düzelmüyor • Daha önceki mesleki, sosyal, kişisel aktivite düzeylerinde belirgin azalmaya sebep olabilecek şiddette
2- Aşağıdaki belirtilerden en az dört tanesinin en az 6 aydır alevlenmelerle veya sürekli olarak bulunması.
<ul style="list-style-type: none"> • Eskiden yaptığı mesleki, sosyal ve kültürel işlevleri kısıtlayacak derecede azalmış kısa süreli hafıza ve konsantrasyon yetisi, • Yeni şiddet veya paternde baş ağrısı, • Tekrarlayan boğaz ağrısı, • Ağrılı lenf nodları, • Kas ağrıları, • Şişlik veya kırmızılık olmaksızın eklem ağrıları, • Dinlenilmemiş halde uyanılan uyku, • Egzersiz sonrası 24 saatten daha uzun süren aşırı yorgunluk.

KYS tanısı koyabilmek için 1 ve 2'deki kriterlerin bulunması gereklidir.

Körfez Savaşı'ndan (1991) kısa bir süre sonra gazilerde yorgunluk, nörokognitif bozukluklar, kas-eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler bildirilmeye başlanmıştır. Ortak şikayetin yorgunluk olduğu "Gulf War Syndrome" ile ilgili geniş çaplı araştırmalar sürdürülmektedir. İlginç olan bir bulgu, Körfez Gazilerinde görülen belirtilerin başka bölgelerde bulunan askerlerdekinden farklı olmasıdır. Körfez gazilerinin %5.1'inin KYS tanı kriterlerine uyduğu bildirilmiştir. Körfez Savaşı Sendromu riski beyaz ırkta diğer ırklara göre ve saldırı birliklerinde belirgin olarak daha fazladır (6).

Son yıllara kadar hastalığın orta yaşlı, beyaz ırktan, sosyo-kültürel düzeyi orta veya yüksek kadınlarda görüldüğü düşünülmekteydi. Ancak tanımlanmış bir hastalık olarak daha çok hekim tarafından bilinmesi ve belirlenmiş pilot bölgelerde sürdürülen kapsamlı çalışmalar sayesinde, 18 yaş ve üstünde her ırk, cins ve yaş gurubunda görülebildiği anlaşılmıştır. Kadın/erkek oranı 6-7/1'dir ve beyaz ırkta daha sık görülür. Çalışmalarında hastaların cinsel aktiviteleri, doğum, seyahat, hayvan teması, meslek gibi yaşam tarzları ile ilgili belirgin ortak özellik saptanamamıştır (1,7).

Amerika Birleşik Devletleri, Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezleri (CDC)'nin organize ettiği çalışmalarda, 1989-1993 yılları arasında 18 yaş ve üstünde görülme sıklığının 100000'de 4-8.7 kişi olduğu bildirilirken, 1995-1998 döneminde 18-69 yaş arasında toplumda görülme sıklığı 100000'de 183 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada sıklık tüm

ırklardan kadınlarda 303, beyaz kadınlarda 340 olarak bulunmuştur. Bu hastalığın kadın popülasyonu daha fazla etkilediği görülmektedir. Kadınlarda, diğer hastalıklarla kıyaslandığında HIV enfeksiyonundan üç kat, AIDS'den 25 kat ve akciğer kanserinden beş kat fazla görüldüğüne dikkat çekilmiştir (7). Hollanda, İngiltere ve Avustralya'dan da benzer oranlar bildirilmiştir. Bugünkü bilgilerimize göre çocuklarda ve adolesanlarda prevalans daha düşüktür (8). Bu durum belirtilerde farklılık, çocuğun ifade edebilmesindeki zorluk, hekimlerin yaklaşımı gibi faktörlere bağlı olabilir.

Etiyoloji ve Patogenez

KYS sebepleri konusunda çeşitli teoriler vardır. Ancak henüz tek bir etiyolojik faktör belirlenememiştir. Bulguların farklılığı, birden fazla sebep ve bozulmuş mekanizma sonucunda bu hastalığın ortaya çıktığını düşündürmektedir.

İmmün sistem temelli bazı teoriler laboratuvar kanıtlar bulmaktadır. Hastalığın etiyolojisi konusunda üzerinde en fazla durulan hipotez akut viral enfeksiyon, stres veya başka bir geçici travmaya bağlı olarak immün sistemin aktive olması ve daha sonra bilinmeyen bir sebepten ötürü aktive halde kalmasıdır. İmmün aktivasyon ve bunun neden olduğu yüksek konsantrasyondaki bazı ürünlerin halsizliğe sebep olduğu eskiden beri bilinmektedir (9). Bu tezi destekler nitelikteki bulgular aşağıda sıralanmıştır;

1. Hastaların hemen tümünde periferik kan monositer hücrelerinde artmış 2-5 A sentetaz/Rnaz

L aktivitesi, hatta normal kişilerde görülmeyen düşük dansiteli bir Rnaz L varlığı saptanmıştır. Ayrıca hastalarda protein kinaz RNA aktivitesi de artmış bulunmuştur. İnterferonun indüklediği bu iki anti-viral, immün modülatör yolun patogeneze rol oynadığı ve tanı testi olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (10). Ayrıca KYS olan hastaların periferik kan lenfositlerinde, interferonun indüklediği artmış protein kinaz RNA'nın, mRNA üzerinden apoptozisi indüklediği; bu hastalarda apoptotik hücre popülasyonunun normale göre fazla olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun da patogeneze rolü olduğu düşünülmektedir (11).

2. Hastalarda bozulmuş Tip II T hücre fonksiyonları ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu ile hastalığın derecesi arasında uygunluk bulunmuştur (12,13).

3. Lenf nodlarında yapılan incelemeler, bu hastalarda kronik aktive immün sistem varlığını göstermektedir (13).

4. Hastaların büyük kısmında otoantikolar ve immün kompleksler bulunmuş, ancak otoimmün hastalıklarda görülen doku hasarı gösterilememiştir (13).

Nöro-endokrin sistemden kaynaklanan bozuklukların olduğu yolunda teoriler ileri sürülmektedir. Hastalarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol ile bazal gece glukokortikoid serum düzeyinin azalmış olduğu görülmekte ve bunun hipotalamik problemlere bağlı olduğu düşünülmektedir (14). Hastalarda bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit plazma düzeylerinin artmış olması da dikkat çekicidir. İlginç olarak bu durum depresyonda olan değişikliklerin tam tersidir. Kolinerjik, noradrenerjik, somatomedin fonksiyonlarda da anormallikler bulunmuştur. (15). Bu bulgular hastalığın bazı organik bozukluklara bağlı olabileceğini göstermektedir.

Hastalıkla ilgili ilk çalışmalar sıklıkla bir enfeksiyon etkeninin bulunmasına odaklanmıştır. Elimizdeki tanı yöntemleri ile etiyolojide EBV, human spuma virüs veya başka bir retro virüs, Borna hastalığı virüsü, human herpes virüs-6, enterovirüsler, varisella zoster virüs gibi viruslar, riketsiyalar, mikoplazmalar, burusella ve daha pek çok enfeksiyon etkeninin sorumlu olabileceği yolundaki araştırmalar sonuçsuz kalmıştır (1,3,8,10).

Ancak henüz tanımlanamayan bir enfeksiyon etkeninin KYS sebebi olması da mümkündür.

Körfez Savaşı gazilerinde görülen KYS benzeri tablo ile ilgili araştırmalar sırasında ortaya çıkan bir bulgu dikkat çekicidir. Araştırmacılar deney hayvanlarında, fiziksel veya mental ciddi bir stresin kan-beyin bariyerinde değişikliklere sebep olabildiğini göstermişlerdir. Kan-beyin bariyerinin bozulması nedeniyle, virüs, toksin gibi maddelerin beyne girebilmesinin kolaylaşacağı ve hastalığın ortaya çıkabileceği öne sürülen bir başka teoridir (6).

Hastalarda, glutasyon sentez ve fonksiyon bozuklukları ve beraberinde idrarda atılan, muhtemelen barsak, hatta cansız dış kanalı orijinli olabilen ksenobiyotiklerde artış ile klinik belirtiler arasında bir ilişki saptanmıştır. Bu önemli detoksifikasyon sistemi bozukluğu nedeniyle ksenobiyotiklerin dolaşımında normalden fazla bulunduğu ve toksisiteye yol açtığı da düşünülmektedir (16).

Hastalarda kortizol, prolaktin ve NK hücrelerinde anormal diurnal patern ile beraber alfa EEG uyku bozukluğu, gün boyu yorgunluk ve uykulu olmak gibi bulgular KYS'de kronobiyolojik bozukluklar olduğunu göstermektedir.

Klinik Belirti ve Bulgular

KYS sıklıkla ani olarak başlar. Bazı hastalarda ise sinsi bir başlangıç vardır. Bozukluk, hastaların üçte birinde solunum sistemi, gastrointestinal sistem enfeksiyonu veya başka bir akut enfeksiyonu, geri kalanında ise emosyonel veya cerrahi işlem, kaza gibi fiziksel bir stresi takiben ortaya çıkar. Hastalık sıklıkla belirtilerin alevlendiği bir dönem ve takiben iyi hissedilen periyodlarla seyredir. Bazı hastalarda ise belirtiler sürekli olarak vardır. Belirtilerin şiddetinin farklılığı ve eşlik eden farklı bulguların olması nedenleriyle KYS hastaları heterojen bir guruptur (17).

Hastalığın en önemli unsuru olan halsizlik ani veya giderek artan bir şikayet olarak ortaya çıkabilir. Sıklıkla periyodik olmakla birlikte sürekli olarak da bulunabilir. Hastalık öncesinde yapıldıkları basit mental veya fiziksel egzersizler bu hastalarda aşırı yorgunluğa sebep olur. Halsizlik 'uykululuk' ile karıştırılmamalıdır. Narkolepsi, uykuda apne sendromu, depresyon gibi uyku bozukluklarının bulunduğu durumlarda KYS'den

uzaklaşılabilir. Ne yazık ki halsizliği ölçmek için bir yöntem yoktur ve şiddeti hastanın ifadesine bağlıdır. Yapılan çalışmalar bu halin fiziksel bir yorgunluk değil kognitif davranış bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (17).

Hastaların büyük bir çoğunluğunda kognitif ve emosyonel değişiklikler vardır. Kısa süreli hafızada ve konsantrasyon yeteneğinde azalma hastalarca bildirilen en önemli şikayetler arasındadır. Hastalarda reaksiyon zamanı uzamıştır, ancak demans geliştirmezler (18). Emosyonel değişiklikler irritabilite, duygulanımda dalgalanma, panik ataklar, keder ve ümitsizlik şeklindedir. İntihar düşünceleri beklenmez. Emosyonel belirtiler genellikle fiziksel semptomlara paralel şekilde değişir. Hastalarda ortaya çıkan bu emosyonel belirtilerinin kaynağı, yeti yitimine ve tükenmeye sebep olan, bilinmezliklerle yüklü hastalıkları nedeniyle duydukları endişeler olabilir (19).

Bulanık görme, fotofobi, görüntünün dalgalanması, derinlik algısının ve periferik vizyonun kesilmesi, hareket eden cisimleri takip edememe gibi nörosensoryel bozukluklar da sık bildirilen şikayetler arasındadır (19).

Hastalarda uyku problemleri sıklıkla görülür. Anksiyete veya depresif belirtileri olan hastalarda uyku problemi %25 oranında görülürken major depresyonu olan hastalarda bu oran %60'dır. Bu hastalarda, şifli çalışanlarda veya deniz aşırı seyahat edenlerde görülen "jet lag bozukluğu"nda da izlenebilen, anormal sirkadiyen ritim olduğu saptanmıştır (17).

KYS hastalarının yaklaşık olarak %96'sında nörojenik hipotansiyon saptanmaktadır. Daha öncekilere benzemeyen baş ağrıları, irritabil kolon, bronş aşırı reaksiyonu, taşikardi, çene ağrısı, kulaklarda ağrı, bulantı, nefes alamama hissi gibi şikayetler de hastalarca sık bildirilir. Bu belirtilerin hiperventilasyon ile ilgili olduğu düşünülmektedir (17).

Bazı çalışmalarda KYS hastalarında allerji insidansının genel populasyona göre belirgin olarak fazla olduğu bildirilmektedir. Birçok olguda hastalıktan sonra allerjik reaksiyonlarında artış olduğu veya yeni allerjilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir.

Hastalarda tekrarlayan boğaz ağrıları, muayene de düşük ölçülü ateş, non-eksüdatif farenjit ve lenfadenopatiler bulunabilir (17).

Çocuklarda ve 18 yaşından genç insanlarda hastalığın tanısı daha zor olmaktadır. Onsekiz yaş altında her iki cinsten eşit oranda görüldüğü, belirtilerin erişkinlerdekine benzediği, erkek çocuklarda kognitif problemlerin ön planda olduğu izlenmiştir (8).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

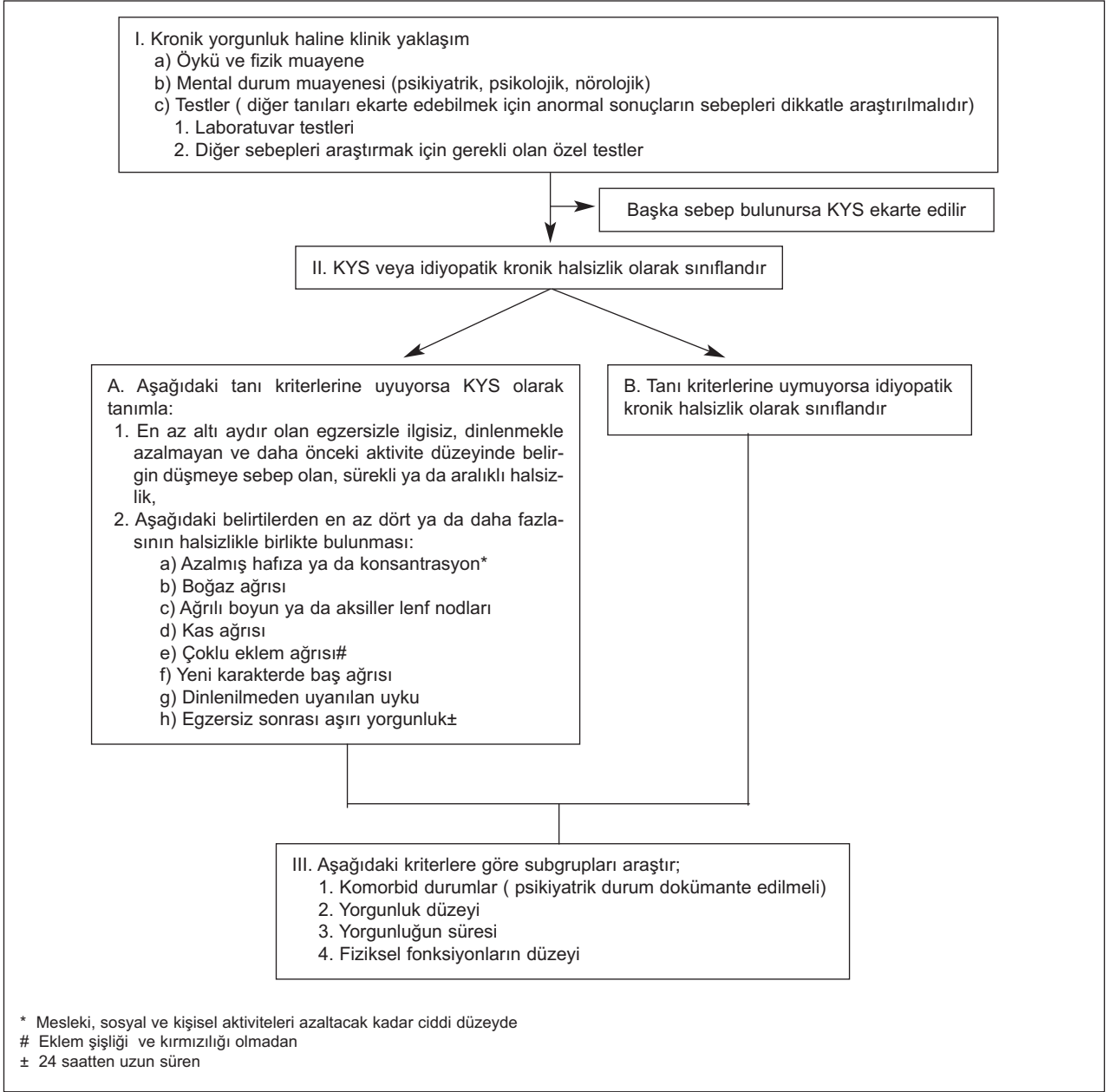
Hasta ve kontrol gruplarında yapılan pek çok çalışmaya karşın, henüz KYS'ye özel bir bulgu ya da laboratuvar tanımlayıcısı belirlenmemiştir. Başlangıçta yapılması gereken laboratuvar testleri Tablo 3'de sıralanmıştır.

Polikliniklere başvuran hastaların yaklaşık dörtte birinde asıl şikayet, uzun süren halsizliktir. Buna karşın, 1994 yılında uluslararası çalışma gurubunca belirlenen kriterlere göre ancak küçük bir hasta grubu KYS olarak tanımlanır. Bu kriterlere uymayan hastalarda bulunan halsizliği anlatmak için başka ifadeler kullanılması uygun bulunmuştur: İdiyopatik kronik halsizlik, klinik olarak gözlenen, sebebi anlaşılamamış, altı aydan uzun süren halsizlik durumunu; uzamış halsizlik, infeksiyon veya herhangi bir stresi takiben ortaya çıkan ve en az bir ay süren halsizlik halini tarif etmek için kullanılır. Hastalara tanı konulurken izlenilmesi önerilen yol Şekil 1'de özetlenmiştir.

Hastaların kas biyopsileri, EMG bulguları normaldir. Büyük çoğunluğunda, EEG ile spesifik olmayan bazı değişiklikler saptanabilir. KYS'si olan hastalarda beyin perfüzyon anomalileri bulun-

Tablo 3. Yapılması gereken başlangıç laboratuvar testleri (1,5)

- İdrar analizi
- Periferik yayma ile birlikte tam kan sayımı
- Kan kimya paneli
- Tiroid fonksiyon testleri (sTSH yeterli)
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Alanin aminotransferaz
- Alkalen fosfataz
- Total protein/albumin
- Kalsiyum, fosfor
- Kan şekeri



Şekil 1. KYS hasta yaklaşımı akış şeması (5)

muştur. Daha fazla hasta ile yapılan çalışmalar sonucunda spesifik bölgelerin saptanabilmesinin prognoz ve tedavinin belirlenmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

Fibromiyalji, miyaljik ensefalomiyelit, nevrasteni, çoklu kimyasal madde aşırı duyarlılığı, kronik mononükleozis, post-polio sendromu gibi hastalıklar KYS ile örtüşen özelliklere sahiptir, ancak bu hastalıkların kendi özgün bulguları saptanabilir.

KYS'nun diğer psikiyatrik bozukluklardan ayrılması gerekir. Bu konuyla ilgili önemli ipuçları aşağıda sıralanmıştır (20):

- Belirti ve bulguları bilinen bir psikiyatrik hastalık kategorisine uymaz;
- Hastaların psikiyatrik hikayesi yoktur;
- Hastalık iyilik ve alevlenmelerle seyreder;
- Psikiyatrik tedaviye cevap vermez.

Depresyon: KYS hastaları depresyonu olan hastaların aksine motivasyon, ümit ve isteklerini kaybetmezler, apati ve anhedoni göstermezler. Ayrıca hastalık öncesi affektif bozuklukların sıklığı normal popülasyondan farklı değildir (19). Nevrasteni ile bir çok yönden örtüşmesine karşın, nevrasteni bu gün affektif bozukluklar içinde düşünülmektedir (21).

Anksiyete bozuklukları: KYS hastalarında muhtemelen limbik uyarılmaya bağlı panik ataklar görülebilir. Ayrıntılı hikaye ve diğer belirtilerin varlığı ayırıcıda yardımcı olur.

Fobik bozukluklar: Evden çıkmakta zorluk yaratan hastalığın agorafobiden ayrılması gerekir. KYS hastaları olabildiğince aktif olmak isterler.

Somatizasyon bozukluğu ve hipokondriyazis: Bu sendromlar nöropsikiyatrik semptomlar kadar somatik belirtileri de içine alır. Halsizlik asıl şikayet değildir. Ayrıca KYS'de konversiyon belirtileri görülmez.

Hastanın daha önce geçirmiş olduğu depresyon atağı KYS tanısından uzaklaştırılmaz. Ancak psikotik veya melankolik özelliklerle beraber majör depresif atak, bipolar affektif bozukluk, delüsyonel bozukluk, alkol veya madde bağımlılığı, bulimiya, anoreksiya nervoza, şizofreni veya demans tanısı konulduğunda KYS ekarte edilir.

Nörolojik hastalıklardan Parkinson hastalığında uzun süren yorgunluk, azalmış konsantrasyon yeteneği, genellikle diğer belirtiler ortaya çıkmadan önce vardır. Yine serebrovasküler olay sonrası hastalarda uzun süren halsizlik olur. Çoklu sistem atrofisi, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı olanlarda yorgunluk sık alınan bir şikayettir. Kronik infektif menenjit, uyku hastalığı, HIV ensefalopatisi, hipotalamik hastalıklar, motor nöron hastalıkları, mitokondriyal sitopatiler, miyotonik distrofiler ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu farklı sinir sistemi hastalıklarında hangi maddelerin yorgunluğa sebep olduğu bilinmemektedir.

Lyme hastalığı, sifiliz, buruseloz gibi kronik infeksiyonlar ve hipotiroidi yeterli tedavi edildikten sonra devam eden halsizlik genellikle açıklanamaz. Bu gibi durumlar uzamış halsizlik olarak değerlendirilir.

Fibromiyalji ve SLE nin KYS ile örtüşen belirtileri vardır. Özellikle fibromiyalji ile aynı hastalık

olduğu düşünülmüştür. Ancak bugün fibromiyalji, patogenezi ve tanı kriterleri tanımlanmış olan bir hastalıktır.

Çoklu kimyasal madde aşırı duyarlılığı (multiple chemical hypersensitivity) yeni bir tanımdır. Çok sayıda kimyasal maddeye, daha önce tolere edilebildiği dozda veya altında maruz kalındığında ortaya çıkan immünolojik, nörolojik ve diğer bir çok sistemde bozukluklar ile karakterize bir grup hastalıktır. Patolojilerin günlük hayatta karşılaşılan toksinlerin vücutta birikmesi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Çoklu kimyasal madde duyarlılığı olan hastaların hemen tamamının KYS tanı kriterlerine de uyduğu görülmektedir.

Ciddi obesite [vücut kitle indeksinin (vki=ağırlık/metre cinsinden boy²) 45 veya üzerinde olması] halinde KYS ekarte edilebilir. Uykuda solunum durması sendromu, narkolepsi, hipotiroidi, kronik hepatitler ve kanser de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tablo 4'te ayırıcı tanıda düşünülmeleri gereken hastalıklardan bazıları verilmiştir.

Prognoz

Hastalarda prognozu belirleyecek herhangi bir karakteristik bulgu saptanamamıştır. KYS uzun yıllar devam etmekle beraber genellikle ilerleyici bir hastalık değildir. Semptomlar ilk bir-iki yıl en şiddetlidir ve daha sonra tipik olarak kronikleşir. Bozukluk alevlenme ve düzelleme periyotlarıyla

Tablo 4. Kronik yorgunluğa sebep olabilecek bazı durumlar

- Hipotiroidizm
- Uykuda solunum durması
- Narkolepsi
- Kontrol altında olmayan Hepatit B ve C
- Alkol ve madde bağımlılığı
- Ciddi şişmanlık
- Sistemik Lupus Eritematozus
- Multipl Sklerozis
- Kanser
- Majör depresif hastalık
- Anoreksiya ve ya bulimiya nervoza
- Şizofreni
- Bipolar hastalık
- Demans
- İyatrojenik (ilaç yan etkisi vs.)

Tablo 5. Bugünkü tedavi yaklaşımı (1)

- Hasta ile tedavi planı yap
- Hastayı hastalığı hakkında bilgilendir
- Ekip yaklaşımını düzenle
- Semptomatik tedavi ver
- Stresi azalt
- Basamak basamak arttırılan egzersiz programına başlat
- Enerji kullanımını kontrol altına alma amaçlı rehabilitasyon tekniklerini kullan
- Düzenli takip vizitleri yap
- Psikolojik destek ver

seyreder veya iyileşme sürecine girer. Hastaların %20'sinde düzelmeye, yaklaşık yarısında iyileşme görülür. En belirgin iyileşme periyodu hastalığın ilk beş yılıdır (1).

Türkiye'de bu konuda yapılan çok az sayıdaki yayınlardan biri Özdemir ve arkadaşlarının üç olguyu bildirdikleri rapordur. Bu raporda hastaların 18-24 aylık takiplerinde bir olgunun tanı konulduktan üç ay sonra işine dönebilecek kadar iyileştiği, bir olgunun şikayetlerinin azaldığı ancak henüz işine dönemediği, son olguda ise şikayetlerin günlük işlerini yapabilecek kadar azaldığı görülmüştür (22).

Uzun vadede kanser, multipl sklerozis gibi herhangi bir risk bilimsel olarak gösterilememiştir. Bir immün yetmezlik hastalığında olduğu gibi fırsatçı infeksiyonların görüldüğü, intihara eğilimli oldukları şeklindeki yorumlar da yine bilimsel gerçeklerden uzaktır (1,21).

Hasta İzlemi ve Tedavi

Hastalığın başlangıcında en sık şikayetler ateş, boğaz ağrısı, kas ağrısı ve güçsüzlüğüdür. Zaman ilerledikçe kas ağrısı ve unutkanlık artar. Depresyonun hastalığın ileri dönemlerde, başlangıca göre daha az bildirildiği gözlenmiştir (1).

Bu hastalarda tedavi, belirtilerin iyileştirilmesine yöneliktir. Pratik hekimlikte, hastaların yararına olacağı düşünülen pek çok ilaç ve tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Bugün önerilen tedavi farmakolojik ve farmakolojik olmayan rehabilitasyon programlarının birlikte kullanılmasıdır (23-25):

1. Basamak basamak arttırılan kardiyovasküler egzersiz, yürüme ve yüzme,
2. Hipoglisemiyi önleyecek şekilde dengeli

diyet,

3. Stresin azaltılması: Biofeedback, hipnoz, yoga gibi teknikler bu 'stres-sensitif' hastalıkta yararlı olabilir. İş yerinde eski performansını gösteremediğinden daha rahat bir çalışma programı yapılmalıdır. Hastaların işlerinden ayrılmaları önerilmemektedir.

4. Psikoterapi: Kognitif davranışçı tedavi, eğer varsa sekonder depresyonun ağırlığını azaltabilir. Bireysel psikoterapiler faydalı değildir.

5. Nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar,

6. Ağrı, kas spazmı, baş ağrısı, barsak disfonksiyonları gibi şikayetlere yönelik ilaçlar,

7. Trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Amitriptilin uyku bozukluğu, ağrı gibi belirtilere faydalı olur. Benzodiyazepinler anksiyete ve panik atakları gidermede faydalıdır. SSRI'lerin tedavi değerleri düşüktür. Bu hastaların, psikotrop ilaçların ancak düşük dozlarını tolere edebilecekleri unutulmalıdır (1).

Gamaglobulinle yapılan tedavi çalışmaları henüz sürmektedir. Anormal gecikmiş tip aşırı duyarlılığı olsun veya olmasın, halen belirgin bir başarı sağlanamamıştır. Ampligen® adıyla piyasada bulunan, çift sarmal RNA'nın immunmodülatör ve antiviral aktivitesi bilinmektedir. Ancak insanlarda ortaya çıkabilecek olumsuz etkileri öngörülemediğinden bugüne kadar kullanılamamıştır. Sadece bu hastalıkta kullanımına izin verilen ilacın, şimdiye kadar hastalar tarafından iyi tolere edildiği, performans ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bildirilmektedir. Etkinliği hakkında karar vermek için ilacın kullanıldığı hasta sayısının çok az ve tedavi sürelerinin çok kısa olduğu düşünülmektedir (1).

KYS hastalarında santral orijinli, orta düzeyde hipokortisolizm olduğu saptanmıştır. İlk çalışmalarda, hidrokortizon tedavisinin düşük düzeydeki olumlu etkileri yanında adrenal supresyon gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımının uygun olmadığı bildirilmiştir (26). Buna karşın bir çalışmada 5-10 mg gibi düşük dozlarda hidrokortizonun yorgunluk ve kognitif bozukluklar üzerinde olumlu etkileri olduğu ve bu dozda endojen adrenal fonksiyonların bozulmadığı gösterilmiştir (27). Bu konuda daha kapsamlı, uzun süreli çalışmalara

ihtiyaç vardır.

Hastalarda asıl problemler olan yorgunluk ve kognitif fonksiyonlardaki bozuklukların ölçülmesinde bu güne kadar kullanılan yöntemlerin uygunuz ve yetersiz olması tedavi yöntemlerinin başarısının değerlendirilmesini de güçleştirmektedir.

Sonuç

KYS neden/nedenleri anlaşılammış bir hastalık yelpazesidir. Sebep olan mekanizmaların anlaşılması nörolojik, endokrin ve immünolojik sistemler arasında etkileşimlerin anlaşılması ile yakından ilgili gibi görünmektedir. Sebep her ne olursa olsun bu hastalıktan muzdarip tanı almış ve almamış pek çok insanın var olması hekimlerin konuyu bilmelerini zorunlu kılmaktadır. Bu hastalar, ancak hastalığın tanınması halinde bilinmezliğin sürüklediği dışlanma, haklarını kaybetme, hayal kırıklığına uğratılma gibi ikincil şanssızlıklardan kurtarılabilir.

KAYNAKLAR

- Nelson MG, Chronic fatigue. In: Armstrong D, Cohen J ed. Infectious Diseases. 1st ed. London, Mosby, Harcourt Publishers Ltd. 1999, 3:4.1-8.
- Strauss SE, Tosato G, Armstrong D ve ark. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann Intern Med* 1985; 102: 7.
- Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of chronic active Epstein-Barr virus infection in a general medical practice. *JAMA* 1987; 257:2303.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM ve ark. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Int Med* 1988; 108:387.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I ve ark. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Int Med* 1994; 121: 953.
- Fukuda K, Nisenbaum R, Stewart G ve ark. Chronic multisymptom illness affecting air force veterans of the Persian Gulf war. *JAMA*, 1998; 280:981.
- Steel L. The epidemiology of chronic fatigue syndrome in San Francisco. *Am J Med* 1998; 105(3A): 83S.
- Carter BD, Edwards JF, Kronenberger WG, Michalczyk L, Marshall GS. Case control study of chronic fatigue in pediatric patients. *Pediatrics* 1995; 2: 179.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Eng J Med* 1998;338: 171.
- Suhadolnik JR, Peterson DL, O'Brien K ve ark. Biochemical evidences for a novel low molecular weight 2-SA-dependent Rnase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Reserch* 1997;17:377.
- Vojdani A, Ghoneum M, Choppa PC ve ark. Elevated apoptotic cell population in patients with chronic fatigue syndrome: the pivotal role of protein kinase RNA. *J Internal Med* 1997; 242:465.
- Strauss SE, Dale JK, Peter JB, Dinarello CA. Circulating lymphokine levels in the chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 1989; 160: 1085.
- Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991; 338: 707.
- Demitrack MA, Dale JK, Strauss SA ve ark. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1224.
- Demitrack MA. Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: A brief review. *J Psychiat Res* 1997; 31: 69.
- McGregor NR, Dunstan RN. Preliminary determination of a molecular basis to chronic fatigue syndrome. *Biochem Molec Med* 1996;57:73.
- Komaroff AL, Buchwald D. Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 1): S8.
- Grafman J, Johnson R, Scheffers M: Cognitive and mood-state changes in patients with chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 1): S45.
- Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with chronic fatigue syndrome. *Brit J Psychiatry* 1990; 536: 534.
- Bell DS. The disease of thousand names. Pollard Publ. Lyndonville, New York. 1991.
- Schluederberg A, Straus SE, Peterson P ve ark. Chronic fatigue syndrome research: definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med* 1992; 117: 325.
- Özdemir İÇ, Kutlu M, Arpacı F ve ark. Kronik Halsizlik Sendromu (üç olgu raporu). *GATA Bülteni* 1989; 31: 943.
- Fulcher K, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *British Med J* 1997;314:1647.
- Cox DL, Findley LJ. The management of chronic fatigue syndrome in an inpatient setting: presentation of an approach and perceived outcome. *British J Occup Ther* 1998; 61; 9: 405.
- Cox DL. Chronic fatigue syndrome: an occupational therapy programme. *Occup Ther Intern* 1999; 6; 1: 52.
- McKenzie R, O'Fallon A, Dale J ve ark. Low-dose hydrocortisone treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1061.
- Cleare AJ, Heap E, Malhi G ve ark. Low dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomized crossover trial. *Lancet* 1999; 353: 455.